90925548-01

2014 年 10 月 20 日作成(新様式第 1 版)　　医療機器承認番号:22600BZX00386000

機械器具51　医療用嘴管及び体液誘導管

高度管理医療機器　　気管支サーモプラスティ用カテーテルシステム　　44775003

特定保守管理医療機器

Alair　気管支サーモプラスティシステム

(カテーテル)

再使用禁止

【警告】

使用方法

Alair　気管支サーモプラスティシステム(以下、本システムという)を使用する前に、本添付文書と本システムのコントローラ(以下、コントローラという)の添付文書及び取扱説明書を熟読すること。[警告、禁忌、使用上の注意事項等に従わない場合、患者に危害を与えるおそれがある。]

⑴　手技に際し、気管支鏡手技、呼吸器疾患又は麻酔に関連する緊急時に対応できる適切な研修の実施、装置及び薬剤の準備、スタッフの手配がされていること。本システムは、喀血、無気肺、気胸、その他の呼吸器合併症(喘息の急性増悪、挿管が必要な呼吸不全等)に対応できる、心肺蘇生装置等が利用可能な気管支鏡検査室でのみ使用すること。

⑵　カテーテルのバスケット電極が金属に接触している場合は、高周波電流を出力しないこと。[患者及び使用者に危害を与えるおそれがある。]

⑶　大きな抵抗を感じた場合は、気管支鏡内にカテーテルを進めないこと。[カテーテルや気管支鏡の損傷又は、患者に危害を与えるおそれがある。]

⑷　カテーテルが気管支鏡の視野内に認められない場合は、カテーテルを気管支内に進めないこと。[危害又は、気胸、気縦隔症などの障害を引き起こすおそれがある。]

⑸　カテーテルが気管支鏡の先端から出ている状態で、気管支鏡を前に進めないこと。[患者に危害を与えるおそれがある。]

⑹　カテーテルを専用のコントローラ以外と併用しないこと。[誤作動のおそれ又は患者及び使用者に危害を与えるおそれがある。]

⑺　右中葉は解剖学的特性のため炎症や浮腫による一過性の閉塞が起こりやすいので、右中葉は治療しないこと。葉気管支の径が狭く、分岐角が鋭いと、ドレナージの状態が悪くなり、患者に無気肺や再拡張困難など(右中葉症候群)の危害が生じる恐れがある。

⑻　本品を改造しないこと。

【禁忌・禁止】

1. 使用禁止

再使用禁止

2 .適用対象(患者)

次の患者及び症例には使用しないこと。

⑴　ペースメーカ又は、ICD、その他の植込み型医用電気機器を使用している患者

⑵　リドカイン、アトロピン、ベンゾジアゼピン系抗不安薬等、気管支鏡手技に必要な薬剤が使用できない患者

⑶　以前、同一部位において気管支サーモプラスティを実施した患者[有効性だけでなく、形態学的変化等について未知であり安全性も確立されていないため]

⑷　呼吸器感染症に罹患している患者

⑸　過去14日間に喘息増悪又は経口ステロイド薬の用量変更(増量又は減量)を行った患者

⑹　血液凝固障害が疑われる患者

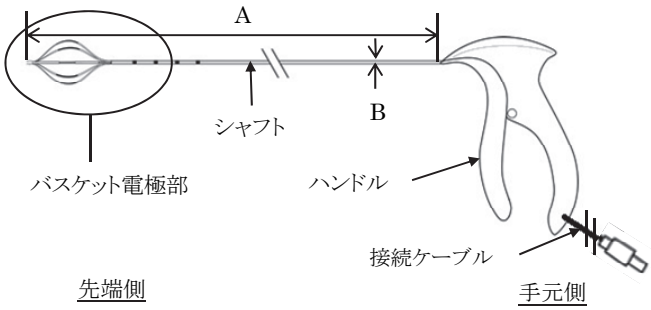
⑺　他の気管支鏡手技と同様、気管支サーモプラスティ前に、医師の指示による抗凝固薬、抗血小板薬、アスピリン、NSAIDs等の中止ができない患者

【形状・構造及び原理等】

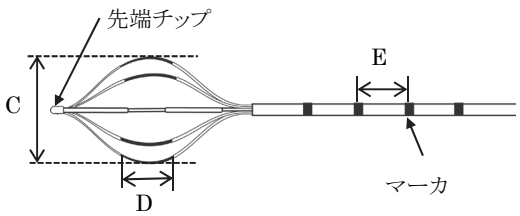
本品は、高周波電流を用いて経内視鏡的に気管支壁を加熱するために用いるカテーテルである。本品は、Alair　気管支サーモプラスティシステムのコントローラに接続して使用する。カテーテルは、接続ケーブル、ハンドル、シャフト、バスケット電極から構成される。

●カテーテル

〈全体図〉



〈バスケット電極部拡大図(展開時)〉



〈寸法等〉

A: カテーテル有効長	150 cm
B: シャフト外径	1.4 mm 以下
C: バスケット電極の展開時外径	10 mm
D: アクティブ電極部の長さ	5 mm
E: マーカ間隔	5 mm

内視鏡鉗子口径:2.0 mm以上

推奨内視鏡径:5.3 mm以下

〈主な原材料〉

ポリアミド、ポリエステル、ステンレススチール、ニッケル合金、ス

ズ・銀合金、紫外線硬化型接着剤

【作動・動作原理】

カテーテル

ハンドルを操作してカテーテル先端部の4線のバスケット電極を開閉する。コントローラから出力された高周波電流は、カテーテルの接続ケーブルを通りバスケット電極に送達され、気管支内の目的部位に送られる。また、カテーテルはバスケット電極部の温度センサが測定した処置部の温度情報をコントローラにフィードバックする。

喘息症状の軽減

カテーテルのバスケット電極、コントローラ、対極板の間で回路を形成し、高周波通電を行う。カテーテルを経内視鏡的に気道に挿入し、カテーテル先端のバスケット電極を気管支壁に接触させ、コントローラから出力される高周波電流で気管支壁を加熱し、気道平滑筋を減少させる。気道平滑筋量の減少により、発作時の気道抵抗や気道反応性が抑制され、喘息症状が軽減する(Danek CJ, et al. 2004; Brown RH, et al. 2005)[1,2]。

【使用目的、効能又は効果】

本品は、気管支鏡手技が可能な、高用量の吸入ステロイド薬及び長時間作用性β_2刺激薬で喘息症状がコントロールできない18歳以上の重症喘息患者に対し、喘息症状の緩和を目的として、気管支壁に高周波通電を行うために使用する。

【品目仕様等】

EN 60601-1: 2006
EN 60601-2-2: 2009
IEC 60601-2-18: 2009

【操作方法又は使用方法等】

1. 使用方法

●カテーテルの点検と準備

＜使用方法に関連する使用上の注意＞を参照のこと。

●Alair 気管支サーモプラスティシステムの構成と操作

＜使用方法に関連する使用上の注意＞を参照のこと。

●手技前の処置

＜使用方法に関連する使用上の注意＞を参照のこと。

●カテーテルの使用方法

⑴ 気管支鏡にカテーテルを挿入する前に、カテーテルがコントローラに接続されていること、コントローラが適切に起動していること、バスケット電極が閉じていることを確認する。

⑵ カテーテルのシャフトがキンクしないように注意して、カテーテルを気管支鏡の鉗子口から挿入する(図1参照)。シャフトのキンクにより、カテーテルのバスケット電極が開いてしまうおそれがある。

⑶ カテーテルの先端チップが気管支鏡の視野内に入るまで、カテーテルを気管支鏡内に進める。

⑷ 気管支鏡下でカテーテルを目的部位に進める。

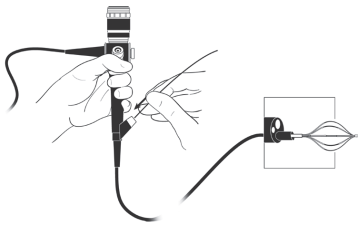


図1:気管支鏡の鉗子口から挿入したカテーテル

⑸ 目的部位に到達したら、ハンドルを握ってバスケット電極を軽く開き、電極が目的部位に近づく又は接するようにする。バスケット電極が軽く開いた状態で、気管支内の電極の軸位を調整し、アクティブ電極部(バスケット電極の中央5 mmの電極露出部)を目的部位に配置する。4本全ての電極が確実に気管支壁に接触するまでバスケット電極を開く。

注:バスケット電極を過度に展開しないこと。1本以上の電極が内側に「逆転して」展開するおそれがある。ほとんどの場合、カテーテルのハンドルを完全に握らなくても、バスケット電極を十分に展開することができる。電極が逆転した場合は、トラブルシューティングを参照すること。

⑹ 電極と気管支壁が適切に接触していることを目視で確認する(図2参照)。

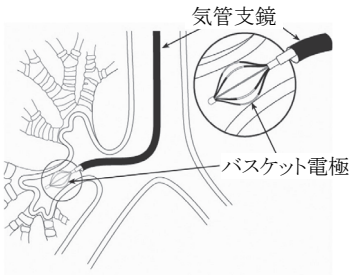


図2:気管支内のカテーテル

⑺ アクティベーションを開始する前に、4本すべての電極が気管支壁に接触していることを確認する。

⑻ フットスイッチを1回踏んで離してアクティベーションを開始し、目的部位に高周波電流を送る。コントローラは、出力時間、エネルギー、出力、温度の固定パラメータに従って自動的にエネルギーを出力する。

⑼ 高周波電流の出力を途中で強制終了させるには、フットスイッチを再度踏んで離す。

注:コントローラが出力エネルギーや測定温度の異常を検出した場合、高周波電流の出力を自動的に停止する。

⑽ バスケット電極の再展開やカテーテルの交換が必要な場合、コントローラはアラーム音とパネル表示で使用者に知らせる。

注:アラーム音とパネル表示については、コントローラの添付文書及び取扱説明書を参照すること。

注:高周波電流の出力が途中で終了した場合は、バスケット電極を再展開し、再度アクティベーションを開始する必要がある。この問題が続く場合は、カテーテルを交換すること。

⑾ カテーテルを移動させ、直前の手技部から5 mm手元側の隣接部で手技が行えるように配置し、上記の手順を繰り返す(図3参照)。カテーテルのマーカは、隣接部の位置決め補助のため5 mm間隔になっている。

カテーテルを気道の末梢側に配置し、バスケット電極を開き、アクティベーションする

バスケット電極を少し閉じて、直前の処置部から 5mm 手元側にカテーテルを移動させる

バスケット電極を開き、直前の処置部に隣接するが重ならないように調整し、アクティベーションする

バスケット電極を少し閉じて、直前の処置部から5mm 手元側にカテーテルを移動する

バスケット電極を開き、直前の手技部に隣接するが重ならないように調整し、アクティベーションする

図3:カテーテル配置とアクティベーション

⑿ バスケット電極への蓄積物で視野が障害され、バスケット電極の洗浄を要する場合がある。洗浄の手順は以下のとおり:
・カテーテルを気管支鏡から抜去する。
・バスケット電極を開き、室温にした生理食塩液を満たした滅菌容器に電極を入れて勢いよく振る。
・低温の生理食塩液では洗浄しないこと。カテーテル故障アラームの原因となる。
・更に洗浄が必要な場合は、綿棒やガーゼで静かに拭き取る。

⒀ 手技が終了したら、握っていたハンドルを放し、バスケット電極を閉じてから、カテーテルを気管支鏡から抜去するか、カテーテルを気管支鏡内に引き戻して気道内を移動する。カテーテルをワーキングチャンネル内に残したまま気管支鏡を操作する場合は、カテーテルを気管支鏡内に約10 cm引き戻して、バスケット電極が気管支鏡先端部の湾曲部よりも手元側にくるようにする。

⒁ 全ての手技が完了したら、カテーテルを気管支鏡から抜去し、カテーテルをコントローラから外す。患者から対極板を取り外し、対極板をコントローラから外す。

●手技後のケア
＜使用方法に関連する使用上の注意＞を参照のこと。

●メンテナンスとトラブルシューティング
【使用上の注意】1.重要な基本的注意を参照のこと。

＜使用方法に関連する使用上の注意＞
●カテーテルの点検と準備
⑴ 包装からカテーテルを取り出す前に、損傷がないか包装を目視点検する。
⑵ 包装トレーからカテーテルを無菌的に取り出して、損傷がないか点検する。カテーテルは、オレンジ色の保護スリーブ内にバスケット電極を収納して包装されている。使用前に、オレンジ色の保護スリーブを取り外し、シャフトの破損や潰れ、先端チップの縁の尖りや突出、シャフトの過度の曲がりやねじれがないかカテーテルを点検する。何らかの損傷又は異常が認められた場合は、カテーテルを使用しないこと。(図4参照)

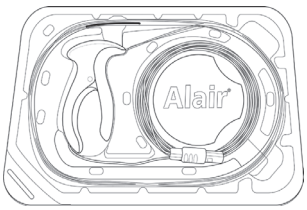


図4:包装トレー内のカテーテル

⑶ カテーテルのシャフトの先端側には、バスケット電極の位置決め補助のため、マーカが5 mm間隔で配置されている。マーカが確認できない場合は、カテーテルを使用しないこと。(図5参照)

図5:5 mm間隔で配置された4個のマーカ

⑷ 親指と人差し指が"Alair"ロゴの下にくるようにして、掌でハンドルをつかむ。次に、ハンドルを握って前方のハンドルを後方のハンドル側に向かって動かし、バスケット電極を開く。バスケット電極が均一に十分開くことを確認する。(図6参照)

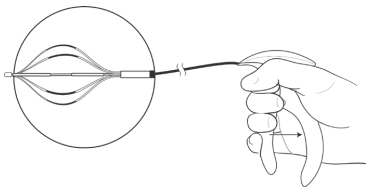


図6:バスケット電極が開いた状態

⑸ 前方ハンドルを緩めてバスケット電極を閉じる(図7参照)。バスケット電極が適切に展開又は閉じない場合は、カテーテルを使用しないこと。

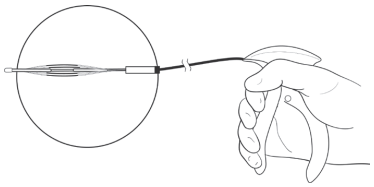
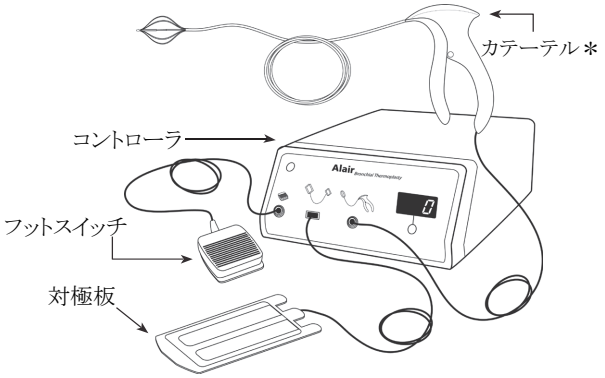


図7:バスケット電極が閉じた状態

●Alair 気管支サーモプラスティシステムの構成と操作
本品は、コントローラと一緒に使用する。Alair 気管支サーモプラスティシステムを使用する前に、コントローラの添付文書及び取扱説明書を熟読すること。



(＊本品に含まれるもの)
図8:システムの構成

コントローラの操作については、コントローラの添付文書及び取扱説明書を参照のこと。

●手技前の処置
⑴ 手技後の炎症を最小限にするため、手技前の3日間、手技日、手技翌日に50 mg/日のプレドニゾロン又は同等品を投与する。(Mayse, et al. 2007)[3]
⑵ 手技前と手技後の患者の安定性を評価するために、手技日に手技前の気管支拡張薬投与後のスパイロメトリー検査を実施する。手技前FEV_1は平常時の85 %以上でなければいけない。
⑶ 手技の開始前に、患者が意識下鎮静による気管支鏡手技に適していることを再確認する(Mayse, et al. 2007)[3]。以下の状態のいずれかに該当する場合は、手技を延期する。
・手技のために処方したプレドニゾロンを気管支鏡手技前の3日間服用していない。
・SpO_2が90 %未満(室内気)。
・過去48時間に喘息症状が増悪し、手技前の通常使用量よりも平均して4吸入/日を超える気管支拡張薬の使用。
・過去14日間に喘息増悪又は喘息に対する全身性ステロイド薬の用量変更(増量又は減量)
・呼吸器感染、アレルギー性副鼻腔炎又はその他の臨床的不安定性。
・その他の理由により医師が手技を延期すべきと考える場合。

⑷ 患者に気管支鏡手技のための準備を行う。気道分泌抑制作用を有する薬剤(アトロピン等)は、手技中の気道分泌物を抑制し、視野が改善されるため、使用を推奨する。人員配置、トレーニング、個々の施設の方針と気管支鏡手技の指針に準じた患者管理プロトコールに従う。
⑸ 対極板を患者に隙間なく装着する。
注:装着は対極板の添付文書等を参照すること。
⑹ 鼻又は口から軟性気管支鏡を挿入する(図9参照)。

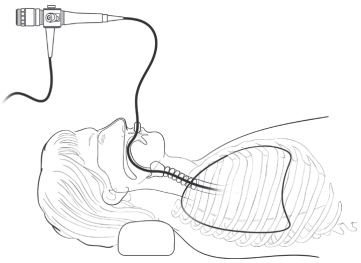


図9:患者の気道への気管支鏡の挿入

⑺ 気管支鏡を目的部位まで誘導し、目的部位が気管支鏡の視野内に確認できるように気管支鏡を配置する。

●手技後のケア

⑴ 手技後のケアに関する施設の指針に従う。手技当日は入院にて患者の経過観察を行うことを推奨する。肺機能、精神状態が術前と同等に安定し、流動物の接種が可能であると診断した場合に限り退院させることが推奨される。
⑵ 推奨される手技後の評価は、気管支サーモプラスティの臨床試験(Mayse, et al. 2007)[3]で使用された基準に基づいており、以下のものがある。
・各手技後2～4時間の回復／モニタリング観察
・退院前のスパイメトリー検査、呼吸音、バイタルサイン(心拍数、血圧、体温、呼吸数、パルスオキシメトリー)
・気管支拡張薬投与後のFEV1が、気管支サーモプラスティ前の測定値の80%以上あり、患者の体調が良い場合に退院させる。
・気管支拡張薬投与後のFEV1が、気管支サーモプラスティ前の測定値の80%以上あり、患者の体調が良い場合に退院させる。
・患者に咽頭反射があり、流動物を摂取できることを確認する。
・気管支鏡手技の翌日にプレドニゾロン又は同等薬を服用するよう患者に指示する。
・喘息症状の増悪、喀血、無気肺、発熱、咳嗽などの有害事象を発現する可能性があることを患者に注意する。また、これらの有害事象を発現した場合、あるいは発作治療薬でコントロールできない喘息症状が現れた場合は、受診するよう患者に指示する。
・手技の翌日、2日後、7日後に患者の状態を確認することが推奨されるが、実施については施設の指針に従う。
・2～3週後の来院時に臨床状態を評価し、その後の気管支サーモプラスティのスケジュールを必要に応じて立てる。

2. 併用医療機器

機器の種類	販売名	承認番号
コントローラ	Alair 気管支サーモプラスティシステム	22600BZX00386000
対極板	BSC ディスポーザブル対極板	22400BZX00022000

【使用上の注意】

1.重要な基本的注意

⑴ 本品は、1回限りの使用とし、再使用、再処理又は再滅菌は行わないこと。[医療機器の構造上、支障が生じる可能性があるとともに、医療機器の故障、ひいては故障が原因となって患者の傷害、疾病あるいは死亡が引き起こされる可能性がある。また、医療機器が汚染される可能性とともに、患者の感染や交差感染が引き起こされる可能性がある。また、医療機器が汚染された場合、結果的に患者の傷害、疾病あるいは死亡につながる可能性がある。]
⑵ 本品は、放射線滅菌による滅菌済みの状態で供給される。滅菌包装が破損又は開封されている場合は、本品を使用しないこと。
⑶ 未滅菌物(床など)に接触した場合は、カテーテルを使用しないこと。[患者の感染が引き起こされるおそれがある。]
⑷ カテーテルの損傷又は異常が認められる場合は、使用しないこと。[患者に危害を与えるおそれがある。]
⑸ カテーテルのマーカが確認できない場合は、カテーテルを使用しないこと(図5参照)。
⑹ カテーテルを取り扱う際は、カテーテルのシャフトがキンクしないように注意すること。
⑺ カテーテルを気管支鏡に挿入する前及び抜去する前に、バスケット電極が閉じていることを確認すること。バスケット電極が十分に展開しない又は閉じない場合は、カテーテルを使用しないこと(図6及び図7を参照)。
⑻ アクティベーション前に、4本すべての電極が気管支壁に接触していることを確認すること。
⑼ 以下の状態にある患者は、手技に関連した有害事象のリスクが増大する可能性があるので、注意すること。このような患者は海外で実施された主要な臨床試験であるAIR2試験で検討されておらず、このような患者に対する気管支サーモプラスティの安全性は明らかにされていない。
・気管支拡張薬投与後のFEV_1が予測値の65%未満
・肺気腫、声帯機能不全、上気道の機械的閉塞、嚢胞性線維症又はコントロール不良な閉塞性睡眠時無呼吸などの他の呼吸器疾患
・気管支鏡手技の48時間以内に12吸入/日を超える短時間作用性気管支拡張薬の使用(運動のための予防的使用を除く)
・喘息のために10 mg/日を超える経口ステロイド薬の使用
・気管支鏡手技及び麻酔に関連した有害事象リスクが増大する、妊娠、インスリン依存性糖尿病、てんかん、及びその重篤な併存疾患であるコントロール不良の冠動脈疾患、急性又は慢性腎不全、コントロール不良の高血圧などの状態にある患者
・過去24ヵ月以内に喘息による挿管又はICU入室
・過去12ヵ月以内に以下のいずれかが認められる。
i. 下気道感染が4回以上
ii. 呼吸器症状による入院が3回以上
iii. 喘息増悪による経口ステロイド薬の服用が4回以上
⑽ 本システムは、気管支鏡手技の経験があり、本システムのトレーニングを受けた医師が使用すること。本添付文書には気管支鏡手技の方法は記載していない。
⑾ 本システムは、症状が安定していて気管支鏡手技が可能であると医師が判断した患者にのみ使用すること。
⑿ ラベルの表示が不完全又は判読できない場合は、本品を使用しないこと。

●メンテナンスとトラブルシューティング

⑴ 気道に粘液が蓄積し、視野確保の妨げになる場合は、気管支鏡からカテーテルを抜去した後、滅菌生理食塩液で気道を洗浄し、気道から粘液を吸引すること。
⑵ カテーテルハンドルランプ(赤色)がコントローラの前面パネルに点灯した場合は、カテーテルを交換すること。例外として、バスケット電極が低温状態(16℃未満)に置かれていた場合がある。この場合に限っては(例 低温の生理食塩液で電極を洗浄した、濡れた電極が冷たい空気に触れて気化冷却された)、電極を室温に戻し、カテーテルの接続コードをコントローラから一

度抜いてから再接続する。それでも、カテーテルハンドルランプが消失しない場合は、カテーテルを交換して手技を続ける。

⑶ バスケット電極が適切に開閉しない場合は、気管支鏡からカテーテルを抜去し、カテーテルのハンドルを握ったり開いたりして、バスケット電極が開閉することを目視で確認する。適切に動作しない場合は、カテーテルを交換してから手技を再開すること。

⑷ コントローラからアラーム音やパネル表示で警告を受けた場合は、コントローラの添付文書及び取扱説明書を参照して、コントローラの操作とトラブルシューティングについて確認すること。

⑸ バスケット電極が反転した場合は、バスケット電極を閉じて、太く真っ直ぐな気道内で電極を再展開し、適切な展開を確認してから目的部位に戻ること。

⑹ バスケット電極が気管支鏡の湾曲部にある時に、気管支鏡を湾曲させないこと。[カテーテルが損傷し、カテーテルを適切に操作できなくなるおそれがある。]

⑺ 挿入中に大きな抵抗を感じた場合は、無理に進めないこと。特に蛇行した箇所では、無理なく挿入できるまで、気管支鏡のアングルを戻してみること。

2.不具合・有害事象

有害事象

手技期間中(最初の気管支鏡手技から最終手技の 6 週間後まで)及び手技 1 年後までに 3 %以上の発現率で起こり得る有害事象:

上気道感染、鼻咽頭炎、咽喉刺激感、ウイルス性上気道感染、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、咽頭痛、アレルギー性鼻炎、鼻炎、喘息(複数症状)*、喘鳴、胸痛、咳嗽、呼吸困難、胸部不快感、下気道感染、湿性咳嗽、無気肺、気管支炎、喀血、頭痛、不安、消化不良、悪心、インフルエンザ、発熱、背部痛、高血圧、尿路感染

*喘息(複数症状)とは、次の症状が発現又は悪化した場合をいう:息切れ、喘鳴、咳嗽、湿性咳嗽のいずれか又は複合症状

手技期間中及び手技1年後までに1%以上3%未満の発現率で起こり得る呼吸器系の有害事象:

呼吸音異常、急性気管支炎、気管支閉塞、気管支痙攣、変色痰(血性痰)、鼻出血、低酸素症、上気道分泌増加、鼻閉、術中出血、肺炎、肺うっ血、鼻漏、ウイルス性下気道感染、ウイルス性咽頭炎

手技期間中及び手技1年後までに1%以上3%未満の発現率で起こり得る非呼吸器系の有害事象:

腹痛、ざ瘡、アレルギー性皮膚炎、関節痛、背部損傷、カンジダ感染、結膜炎、膀胱炎、うつ病、下痢、浮動性めまい、疲労、食中毒、胃炎、胃腸炎、胃食道逆流性疾患、消化管感染、動悸、単純ヘルペス、しゃっくり、高血糖、過敏症、低血圧、損傷、不眠症、椎間板突出、関節捻挫、靭帯断裂、片頭痛、肉離れ、筋骨格痛、腎結石症、口腔カンジダ症、四肢痛、末梢性浮腫、処置による疼痛、発疹、皮膚裂傷、腱炎、扁桃炎、歯膿瘍、抜歯、歯感染、歯痛、振戦、ウイルス性扁桃炎、嘔吐

気管支サーモプラスティ及び手技に使用する麻酔・投薬により、その他の不具合・有害事象が発現するおそれがある。気管支サーモプラスティに使用する機器及び薬剤の添付文書を参照し、関連する適応、警告、注意、副作用、不具合・有害事象を確認すること。

3. その他の注意

使用後は、医療機関、行政及び地方自治体の定める規制に従って、製品及び包装を廃棄すること。

【臨床成績】

試験の目的

AIR2試験は、重症喘息患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検シャム手技対照試験であり、Alair 気管支サーモプラスティシステムの安全性と有効性を検討した。

試験の方法

AIR2試験は、既存治療である吸入ステロイド薬(ICS)と長時間作用性 β_2刺激薬(LABA)治療を受けている被験者を対象として、Alair 気管支サーモプラスティシステムの効果をシャム群と比較した、多施設共同ランダム化(Alair群 対 シャム群の比は2対1)二重盲検シャム手技対照臨床試験であった。被験者は高用量のICS(1,000 µg/日超のベクロメタゾン又は同等品)とLABA(100 µg/日以上のサルメテロール又は同等品)を服用しても喘息の症状がコントロールできない患者であった。

非盲検の気管支鏡手技チームが、Alair群の被験者には気管支サーモプラスティ手技を、シャム群の被験者にはシャム気管支鏡手技をそれぞれ3回実施した。各回の気管支鏡手技は3週間以上の期間をあけて実施した。すべての気管支鏡手技は、鎮静下で局所麻酔を用いて実施した。被験者は、最終気管支鏡手技の6週後、12週後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後に、盲検下の喘息治療チームによりフォローアップを受けた。

すべての被験者には、気管支鏡手技前の3日間、手技当日、手技翌日の計5日間、50 mg/日の経口プレドニゾン又はプレドニゾロン(又は同等品)を処方した(予防投与)。

有効性成績

Intent-to-Treat(ITT)集団とPer-Protocol(PP)集団で有効性の解析を実施した。ITT集団は、1回以上の気管支鏡手技を実施したすべてのランダム割付け被験者集団とした。PP集団はITT集団から以下の基準を満たした被験者を除外した集団とした。

- 評価に影響する可能性がある併用薬を服用している。
- 評価に影響する可能性がある他の治療を受けている。
- 試験手技に関連した有害事象による試験の中止を除いて、6、9、12ヵ月のうちの1回以上来院しなかった。
- 気管支鏡手技を1回以上受けなかった。

有効性評価項目

AIR2試験では主要有効性評価項目について検出力を有していたが、幾つかの有効性評価項目と有効性の指標となる安全性評価項目について、シャム群と比較してAlair群を支持する臨床的に有意な差を示した。その有効性評価項目は、重度増悪発現率、重度増悪を発現した被験者の割合、喘息症状により仕事・学校・他の日常活動ができなかった日数であった。有効性の指標となる安全性評価項目は、喘息の発現率、呼吸器症状による救急外来受診率、呼吸器症状による入院率であった。

ステロイド増悪 a*(ステロイド薬の全身投与を必要とする重度増悪)(ITT 集団)

フォローアップ期間中のステロイド増悪の発現率は、Alair群で0.48件/例/年、シャム群で0.70件/例/年であった[95 % CI(シャム群−Alair群):-0.031, 0.520]。フォローアップ期間中にステロイド増悪を発現した被験者の割合は、Alair群で26%、シャム群で40 %であった[95 % CI(シャム群 − Alair群):2.1 %, 25.1 %]。

フォローアップ期間中のステロイド増悪発現率(年換算)とステロイド増悪を発現した被験者割合を図10に示す。

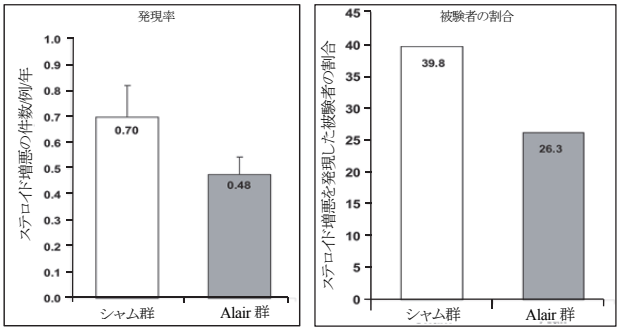


図 10:フォローアップ期間中のステロイド増悪

[a]ステロイド増悪＝経口又は静注ステロイド薬で治療した喘息の増悪。あるいはベースラインの吸入ステロイド薬投与量の3日以上の倍増。あるいは、試験参加時に維持経口ステロイド薬を服用していた被験者における経口ステロイド薬の投与量の一時的な増加。被験者当たりの増悪の年換算率は、最終気管支鏡手技の6週後から12ヵ月後のフォローアップ来院までの46週間のフォローアップ期間から外挿した。

喘息症状により仕事・学校・他の日常活動ができなかった日数（ITT 集団）

フォローアップ期間中に、喘息症状により仕事・学校・他の日常活動ができなかった日数は、Alair群で平均1.3日/例/年、シャム群は平均3.9日/例/年であった（被験者当たりの年換算率は、最終気管支鏡手技の6週後から12ヵ月後のフォローアップ来院までの46週間のフォローアップ期間から外挿した）[95 % CI（シャム群 － Alair群）:0.425, 6.397]。

有効性の指標となる安全性評価項目

呼吸器症状による救急外来受診や入院などの指標は、特に介入によりこのような事象の発現率が増加すれば、重要な安全性指標であると一般にみなされる。しかし、介入によりこれらの事象の発現率が減少することが測定できる場合は、これらの指標を有効性の重要な指標とみなすことができる。フォローアップ期間中（最終気管支サーモプラスティ手技の6週後以降）における、喘息（複数症状）の有害事象[95 % CI（シャム群 － Alair群）:−0.01, 0.001]、呼吸器症状による救急外来受診[95 % CI（シャム群 － Alair群）:0.11, 0.83]、呼吸器症状による入院 [95 % CI（シャム群 － Alair群）:0.025, 0.172] の発現率は、Alair群で低いことが認められた（図11）。

Alair群では喘息（複数症状）の有害事象を発現した被験者の割合[95 % CI（シャム群－Alair群）:4.0 %, 27.3 %] と呼吸器症状により救急外来を受診した被験者の割合（Alair群で3.7 %、シャム群で15.3 %）[95 % CI（シャム群－Alair群）:4.6%, 19.7 %] が低いことが認められた。

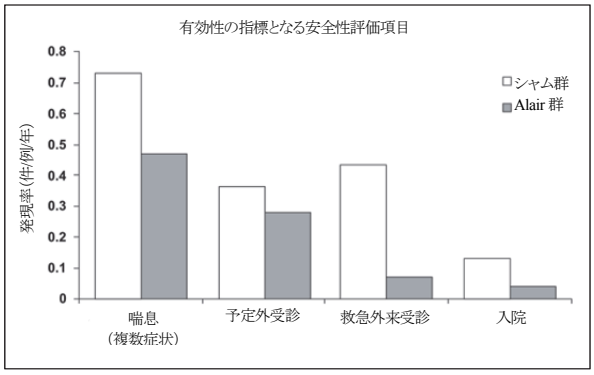


図11:有効性の指標となる安全性評価項目（ITT集団）

主要有効性評価項目 — 統合 AQLQ スコア

6、9、12 ヵ月後のフォローアップ来院時における AQLQ（喘息 QOL アンケート）スコアの平均（統合 AQLQ スコア）のベースラインからの変化の Alair 群とシャム群との差は 0.210 [95 % CI（Alair 群 － シャム群）:-0.025, 0.445]であった。事前に規定した優越性の事後確率は 96.4 %であった。ITT 集団では群間の優越性の事後確率が 96.0 %であったが、PP 集団では優越性の事後確率が 97.9 %であり、PP 集団においてはシャム群と比較して Alair 群での喘息 QOL の改善が認められた。

ITT集団とPP集団における統合AQLQスコアのベースラインからの変化に関する結果を表1に示す。

表1:主要有効性評価項目:統合AQLQスコア

解析対象集団	統合 AQLQ スコアの群間差（事後平均、95% CI）	優越性の事後確率（%）
ITT 集団 Alair 群 N=190 シャム群 N=98	0.210 (−0.025, 0.445)	96.0
PP 集団 Alair 群 N=173 シャム群 N=95	0.244 (0.009, 0.478)	97.9

AIR2 試験における有害事象

観察された有害事象

Alair群とシャム群の被験者の有害事象プロファイルを比較することによって、Alair 気管支サーモプラスティシステムの安全性を評価した。有害事象プロファイルは、手技期間中（最初の気管支鏡手技日から最終手技の6週後まで）とフォローアップ期間中（最終気管支鏡手技の6週後から12ヵ月後のフォローアップ来院まで）について比較した。

288例について（試験医師が手技と関連すると判断したかどうかにかかわらず）Alair群で報告された発現率が3%以上の有害事象を表2に示す。

表2:Alair群で発現率3%以上の有害事象（被験者%）

有害事象	手技期間*		フォローアップ期間**	
	Alair 群 (N=190) %	シャム群 (N=98) %	Alair 群 (N=187) %	シャム群 (N=98) %
平均期間（日）	84		322	
耳、鼻、咽喉				
上気道感染	20	11	30	26
鼻咽頭炎	5	7	11	5
咽喉刺激感	5	12	1	3
ウイルス性上気道感染	4	2	6	7
副鼻腔炎	3	5	6	7
急性副鼻腔炎	3	2	4	8
咽頭痛	3	5	1	2
アレルギー性鼻炎	2	3	4	4
鼻炎	2	0	4	6
下気道				
喘息（複数症状）	52	39	27	43
喘鳴	15	6	4	3
胸痛	14	13	3	1
咳嗽	12	14	3	5
呼吸困難	11	6	2	1
胸部不快感	9	10	2	1
下気道感染	8	2	3	6
湿性咳嗽	7	9	3	4
無気肺	5	0	0	0
気管支炎	4	2	7	5
喀血	3	0	0	0
神経系				
頭痛	14	9	5	3
不安	4	0	1	2

消化器系				
消化不良	4	2	2	4
悪心	3	4	1	1
非特異的部位				
インフルエンザ	4	2	4	12
発熱	4	2	0	1
その他				
背部痛	5	6	3	5
高血圧	3	2	3	3
尿路感染	1	1	3	1

* 手技期間:最初の気管支鏡手技から最終手技の6週後まで

** フォローアップ期間:最終気管支鏡手技の6週後から12ヵ月後の来院時まで

手技期間中及びフォローアップ期間中に Alair 群で報告された発現率が１%以上３%未満の呼吸器系の有害事象(手技との関連性の有無に関わらない):

呼吸音異常、急性気管支炎、気管支閉塞、気管支痙攣、変色痰(血性痰)、鼻出血、低酸素症、上気道分泌増加、鼻閉、術中出血、肺炎、肺うっ血、鼻漏、ウイルス性下気道感染、ウイルス性咽頭炎

手技期間中及びフォローアップ期間中に Alair 群で報告された発現率が１%以上３%未満の非呼吸器系の有害事象(手技との関連性の有無に関わらない):

腹痛、ざ瘡、アレルギー性皮膚炎、関節痛、背部損傷、カンジダ感染、結膜炎、膀胱炎、うつ病、下痢、浮動性めまい、疲労、食中毒、胃炎、胃腸炎、胃食道逆流性疾患、消化管感染、動悸、単純ヘルペス、しゃっくり、高血糖、過敏症、低血圧、損傷、不眠症、椎間板突出、関節捻挫、靭帯断裂、片頭痛、肉離れ、筋骨格痛、腎結石症、口腔カンジダ症、四肢痛、末梢性浮腫、処置による疼痛、発疹、皮膚裂傷、腱炎、扁桃炎、歯膿瘍、抜歯、歯感染、歯痛、振戦、ウイルス性扁桃炎、嘔吐

AIR2試験の手技期間中、Alair群ではシャム群と比較して喘息(複数症状)、上気道感染、無気肺、下気道感染、喘鳴、喀血などの呼吸器系の有害事象に一時的な増加が認められた。Alair群ではシャム群と比較して咽喉刺激感の発現率が低かった。5.0mL超と定義した喀血はAlair群で7件(気管支鏡手技の1.3%)に認められ、うち2件は手技日、2件は手技後3日以内、2件は手技後2週目、1例は手技後31日目に生じた。喀血は最大で累積150mLで、5日間にわたって生じ、気管支動脈塞栓術で治療した。

手技期間中(12週間)の予定外の来院は、シャム群の0.133件/例/12週間に対してAlair群で0.230件/例/12週間であった。呼吸器症状による入院は、Alair群で0.086件/例/12週間に対してシャム群で0.028件/例/12週間であった。呼吸器症状による救急外来受診は、Alair群で0.062件/例/12週間、シャム群で0.075件/例/12週間であった。

AIR2試験のフォローアップ期間では、シャム群と比較してAlair群で喘息(複数症状)の発現率が36 %低く、喘息(複数症状)のある被験者の割合も低く、呼吸器系症状の発現率が低かった。また、Alair群ではシャム群と比較して、インフルエンザの発現率が低く、鼻咽頭炎の発現率は高かった。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1.貯蔵・保管方法

本品は、高温、多湿、直射日光を避けて保管すること。

2.有効期間・使用の期限

本品は、包装上に記載されている「使用期限」までに使用すること。

【承認条件】

喘息の治療に関連する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品の適応の判断が適切にできるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

【包装】

1本／箱

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

⑴ Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, Keast TM, Loomas BE, Wizeman WJ, Hogg JC, Leff AR. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. J Appl Physiol. 2004, 97(5):1946-53.

⑵ Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility. Eur Respir J. 2005 Aug;26(2):277-82.

⑶ Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, Musani AI, Yung RC, Mehta AC. Clinical Pearls for Bronchial Thermoplasty. J Bronchol. 2007, 14:115-23.

2. 文献請求先

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
エンドスコピー事業部
東京都中野区中野4－10－2 中野セントラルパークサウス
電話番号:03-6853-0940

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者:

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
東京都中野区中野4－10－2 中野セントラルパークサウス
電話番号:03-6853-1000

外国製造所:

アイルランド　ボストン・サイエンティフィック リミティッド
［Boston Scientific Limited］